



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 305/14, A61K 31/335		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/01815 (43) Date de publication internationale: 25 janvier 1996 (25.01.96)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/00910</p> <p>(22) Date de dépôt international: 7 juillet 1995 (07.07.95)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 94/08479 8 juillet 1994 (08.07.94) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): AUTHELIN, Jean-René [FR/FR]; 51, résidence Les Cendrennes, F-91180 Saint-Germain-les-Arpajon (FR). DOVEZE, Jacques [FR/FR]; 2, allée de la Source, F-94130 Vauhallan (FR). FOUCQUE, Elie [FR/FR]; 90, avenue de Bonneuil, F-94100 Saint Maur des Fosses (FR). MANDARD, Bernadette [FR/FR]; Le Moulin-Feuillet, F-41110 Mareuil-sur-Cher (FR). TAILLEPIED, Isabelle [FR/FR]; 121, avenue Gambetta, F-94700 Maisons-Alfort (FR).</p> <p>(74) Mandataire: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Titre: METHOD FOR PREPARING 4-ACETOXY-2α-BENZOYLOXY-5β,20-EPOXY-1,7β,10β-TRIHYDROXY-9-OXO-TAX-11-EN-13α-YL(2R,3S)-3-TERT-BUTOXYCARBONYLAMINO-2-HYDROXY-3-PHENYLPROPIONATE TRIHYZDRATE</p> <p>(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DU TRIHYDRATE DU (2R,3S)-3-TERT-BUTOXYCARBONYLAMINO-2-HYDROXY-3-PHENYLPROPIONATE DE 4-ACETOXY-2α-BENZOYLOXY-5β,20-EPOXY-1,7β,10β-TRIHYDROXY-9-OXO-TAX-11-EN-13α-YLE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method for preparing 4-acetoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-epoxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-en-yl-13α(2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamin-2-hydroxy-3-phenylpropionate trihydrate by crystallisation from a hydroalcoholic solution.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Procédé de préparation du trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamin-2-hydroxy-3-phenylpropionate de 4-acétoxy-2α-benzoyloxy-5β, 20-époxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-yle-13α par cristallisation à partir d'une solution hydro-alcoolique.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

PROCEDE DE PREPARATION DU TRIHYDRATE DU
(2R,3S)-3-TERT-BUTOXYCARBONYLAMINO-2-HYDROXY-3-
PHENYLPROPIONATE DE 4-ACETOXY-2 α -BENZOYLOXY-5 β ,20-EPOXY-
1,7 β ,10 β -TRIHYDROXY-9-OXO-TAX-11-EN-13 α -YLE

5 La présente invention concerne un procédé de préparation du trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle.

10 Dans les brevets européens EP-0 253 738 et EP-0 336 841 sont décrits le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle qui présente des propriétés anticancéreuses et antileucémiques remarquables, et sa préparation.

15 Il a été trouvé que le trihydrate du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle présente une stabilité très nettement supérieure à celle du produit anhydre.

20 Selon l'invention, le trihydrate du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle peut être obtenu après cristallisation du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle dans un mélange d'eau et d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone suivi du séchage du produit obtenu dans des conditions déterminées de température, de pression et d'humidité.

25 Pour la mise en oeuvre du procédé selon l'invention, il peut être particulièrement avantageux

- de dissoudre le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle, préalablement purifié par chromatographie, dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone à une température comprise de préférence entre 40 et 60°C,
- 30 - d'éliminer éventuellement les solvants résiduels de chromatographie par co-distillation sous pression réduite, en remplaçant le volume de solvant distillé par de l'alcool pur,
- d'ajouter de l'eau éventuellement purifiée à la même température,

5 - puis après amorçage éventuel de la cristallisation et refroidissement à une température voisine de 0°C, de séparer les cristaux obtenus de trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-époxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-yle-13α ainsi obtenus, puis de les sécher sous pression réduite en atmosphère à humidité contrôlée.

10 Généralement, le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-époxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-yle-13α purifié est dissous dans un excès de l'alcool aliphatique. De préférence, la quantité d'alcool est comprise entre 8 et 12 parties en poids par rapport au (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-époxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-yle-13α mis en oeuvre.

15 Généralement, la distillation de l'alcool est effectuée sous pression réduite à une température voisine de 40°C jusqu'à l'obtention d'un sirop épais dont l'agitation est difficile. Il peut être avantageux de répéter plusieurs fois cette opération qui conduit à l'élimination des solvants résiduels contenus dans le produit purifié mis en oeuvre.

20 L'élimination des solvants résiduels étant terminée, le sirop obtenu est repris par une quantité d'alcool comprise entre 3,5 et 6 parties en poids par rapport au (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-époxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13α-yle.

25 Après séparation éventuelle d'impuretés insolubles par filtration, de l'eau, de préférence purifiée, est ajoutée de façon telle que le rapport pondéral eau/alcool soit voisin de 2/1.

La cristallisation est amorcée puis le mélange est refroidi lentement jusqu'à une température voisine de 0°C.

30 25 Le trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-époxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13α-yle qui cristallise est séparé, de préférence par filtration ou centrifugation, puis séché. Le séchage est effectué sous pression réduite, comprise entre 4 et 7 kPa, à une température voisine de 40°C dans une atmosphère à humidité contrôlée, l'humidité relative étant voisine de 80 %.

35 Pour la mise en oeuvre du procédé, il peut être avantageux d'effectuer la cristallisation en présence d'acide ascorbique qui est ajouté lors de la dissolution du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2α-benzoyloxy-5β,20-époxy-1,7β,10β-trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13α-yle purifié dans l'alcool. Il est possible d'utiliser jusqu'à 1 % en poids d'acide ascorbique.

Pour la mise en oeuvre du procédé, il est particulièrement avantageux d'utiliser l'éthanol comme alcool.

La structure trihydrate du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle est confirmée par diffraction X, par analyse thermogravimétrique et par analyse calorimétrique différentielle.

Plus particulièrement, l'analyse thermogravimétrique montre une perte de masse entre 40 et 140°C de 6,1 %, ce qui correspond à trois molécules d'eau pour une molécule de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle.

La méthode de dosage de l'eau massique et de l'eau d'hydratation par analyse calorimétrique différentielle montre l'absence d'eau massique et un signal endothermique à 132,6°C correspond à la dissociation d'un hydrate.

Le trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle présente la propriété de ne plus posséder de caractère hygroscopique.

Les études de stabilité montrent que le trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle est stable à 4°C, 25°C et 35°C dans une atmosphère à 90 % d'humidité relative jusqu'à 18 mois sans modification de sa forme cristalline.

Dans les mêmes conditions, le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle anhydre, dont la forme cristalline est différente, évolue lentement vers la forme trihydratée.

Les exemples suivants illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Dans un réacteur à l'abri de la lumière, on introduit 303 g de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle dont le titre est de 92,4 % (0,314 mole) et 2,875 kg d'éthanol absolu ($d = 0,79$). Le mélange est chauffé à 40°C jusqu'à dissolution complète du (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle. On distille alors l'éthanol sous une pression voisine de 12 kPa

jusqu'à l'obtention d'un sirop à la limite d'agitation. On ajoute au sirop 0,983 kg d'éthanol et on distille à nouveau dans les mêmes conditions. Au sirop obtenu, on ajoute 1,257 kg d'éthanol et chauffe à 50°C jusqu'à dissolution complète. Le mélange est filtré à chaud, puis, au filtrat, on ajoute en 1 heure 4,39 kg d'eau purifiée en 5 maintenant la température à 50°C. Après avoir amorcé la cristallisation, le mélange est refroidi à 0°C en 4 heures. Les cristaux sont séparés par filtration, lavés avec 0,909 kg puis 0,606 kg d'un mélange éthanol-eau (1-2 en poids) puis séchés à 38°C sous pression réduite (5,07 kPa) dans une atmosphère à 80 % d'humidité relative pendant 10 48 heures. On obtient ainsi 266,5 g de trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle dont l'analyse montre que son titre par chromatographie liquide à haute performance est de 98,7 % (sur sec) et que la teneur en eau est de 6,15 %.

EXEMPLE 2

15 On dissout, à une température voisine de 35°C, 110,0 g de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle titrant 92,5 % et 0,2224 g d'acide ascorbique dans 1340 cm³ d'éthanol. On distille environ 70 % de l'éthanol introduit sous pression réduite (8 kPa) à une température voisine de 20°C. Le mélange 20 chauffé à 50°C puis filtré. Le filtre est lavé par 3 fois 70,5 cm³ d'éthanol puis on ajoute en 15 minutes 860,5 cm³ d'eau purifiée à 50°C. On ensemence avec quelques cristaux de trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle puis on agite pendant 30 minutes. On ajoute alors en 3 heures 860,5 cm³ d'eau 25 purifiée à 50°C puis on refroidit en 3 heures jusqu'à une température voisine de 0°C. La bouillie est alors filtrée. Le gâteau de filtration est lavé par 330 g d'un mélange eau-éthanol (2-1 en poids) puis par 220 g du même mélange puis séché sous pression réduite (5 kPa) à 38°C dans une atmosphère à 80 % d'humidité relative. On obtient ainsi, avec un rendement de 98 %, 110,2 g de trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-30 5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation du trihydrate de (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle caractérisé en ce que l'on 5 cristallise le (2R,3S)-3-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxy-3-phénylpropionate de 4-acétoxy-2 α -benzoyloxy-5 β ,20-époxy-1,7 β ,10 β -trihydroxy-9-oxo-tax-11-én-13 α -yle dans un mélange d'eau et d'un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone, puis sèche le produit obtenu dans des conditions déterminées de température, de pression et d'humidité.

10 2 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le rapport pondéral eau/alcool est voisin de 2/1.

3 - Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que l'alcool est l'éthanol.

15 4 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le séchage est effectué à un température voisine de 40°C, sous une pression comprise entre 4 et 7 kPa et dans une atmosphère dont l'humidité relative est voisine de 80 %.

5 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la cristallisation est effectuée en présence d'acide ascorbique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No	
PCT/FR 95/00910	

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D305/14 A61K31/335

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 253 738 (RHONE-POULENC) 20 January 1988 cited in the application see page 1 - page 11 ---	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 75, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 142641k, GUERITTE-VOGELEIN 'STRUCTURE OF A SYNTHETIC TAXOL PRECURSOR.' page 723 ; see abstract & ACTA CRYSTALLOGR. SECT. C:CRYST. STRUCT. COMMUN., vol.C46, no.5, 1990, ENGL. pages 781 - 784 -----	1
A	-----	1

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

2 October 1995

10.10.95

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 ILV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No
PCT/FR 95/00910

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0253738	20-01-88	FR-A-	2601675	22-01-88
		AU-B-	591309	30-11-89
		AU-A-	7567787	21-01-88
		CA-A-	1278304	27-12-90
		JP-B-	6051689	06-07-94
		JP-A-	63030479	09-02-88
		KR-B-	9506153	09-06-95
		US-A-	4814470	21-03-89

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem: Internationale No
PCT/FR 95/00910

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D305/14 A61K31/335

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vistées
A	EP,A,0 253 738 (RHONE-POULENC) 20 Janvier 1988 cité dans la demande voir page 1 - page 11 ---	1
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 113, no. 75, 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 142641k, GUERITTE-VOGELEIN 'STRUCTURE OF A SYNTHETIC TAXOL PRECURSOR.' page 723 ; voir abrégé & ACTA CRYSTALLOGR. SECT. C:CRYST. STRUCT. COMMUN., vol.C46, no.5, 1990, ENGL. pages 781 - 784 -----	1
A	-----	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *I* document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

2 Octobre 1995

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

10.10.95

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.O. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HU Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Francois, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. Internationale No

PCT/FR 95/00910

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP-A-0253738	20-01-88	FR-A-	2601675	22-01-88
		AU-B-	591309	30-11-89
		AU-A-	7567787	21-01-88
		CA-A-	1278304	27-12-90
		JP-B-	6051689	06-07-94
		JP-A-	63030479	09-02-88
		KR-B-	9506153	09-06-95
		US-A-	4814470	21-03-89